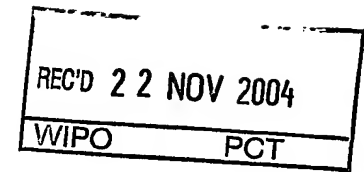




PCT/CH 20 04 / 000 688

**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 1 5. Nov. 2004

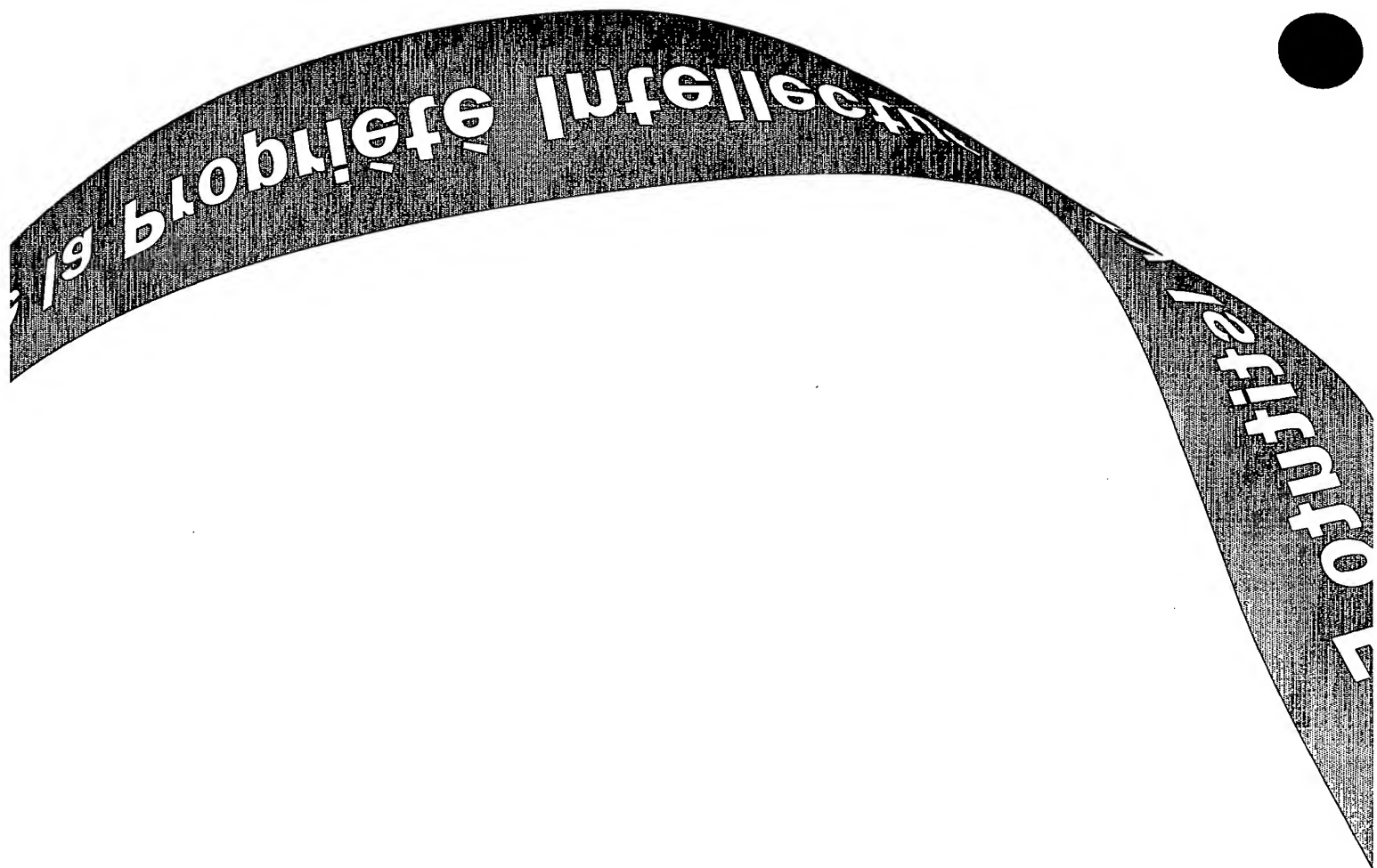
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 02038/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} verbindungen.

Patentbewerber:

AZAD Pharmaceutical Ingredients
Friedbergstrasse 68
8200 Schaffhausen

Vertreter:

Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 28.11.2003

Voraussichtliche Klassen: A61K, C07D



Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare immutabile

303803

P1323CH

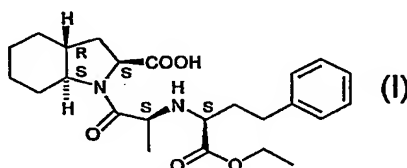


AZAD Pharmaceutical Ingredients AG

28.11.2003

Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}verbindungen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}verbindungen und insbesondere der Verbindung {N-[1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}, welche auch unter dem Namen Trandolapril bekannt ist. Trandolapril ist ein Wirkstoff, der aufgrund der Hemmung des Angiotensin Converting Enzyms (ACE) blutdrucksenkende Eigenschaften besitzt und insbesondere zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Trandolapril entspricht der Formel (I):
- 10
- 15



Trandolapril

- Aus EP 0 084 164 ist die Synthese von Trandolapril bekannt, indem man *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit einer Schutzgruppe verestert und anschliessend mit {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin in einer Peptidkupplung umsetzt. Das erhaltene Produkt wird dann chromatographisch in die Diastereomere aufgetrennt, worauf
- 20
- 25 durch Abspaltung der Schutzgruppe vom entsprechenden Diastereomeren Trandolapril erhalten wird. Dabei liegt die Octahydroindol-2-carbonsäure in der *trans*-Konfiguration vor und wird als Benzyl- oder tert.-Butylester in der racemischen Form oder als enantiomerenreine Verbindung in

2038403

die Peptidkupplung eingesetzt. In EP 0 088 341 sowie in der Publikation J. Med. Chem. 1987, 30, 992-998 werden analoge Synthesen von Trandolapril-Diastereomeren beschrieben. Dabei wird von Octahydroindol-2-carbonsäure-
5 ester in der cis-Konfiguration ausgegangen und für die Peptidkupplung neben Dicyclohexylcarbodiimid oder Hydroxybenzotriazol auch Carbonyldiimidazol eingesetzt. Besonders nachteilig ist, dass in den genannten Synthesen jeweils die *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit einer Schutz-
10 gruppe versehen werden muss und eine vorherige Racemat-trennung der als Kupplungskomponente eingesetzten racemischen *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure notwendig ist.

In EP 0 215 335 wird ein Verfahren zur Herstellung von
15 {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin} beschrieben, indem man das N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit L-Prolin umsetzt. Dabei wird festgestellt, dass die Um-
setzung von N-Carboxyanhydriden keine allgemeine Anwend-
20 barkeit für die kontrollierte und reproduzierbare Herstellung von Heteropeptiden besitzt und nur für die in EP 0 215 335 beanspruchte Erfindung anwendbar ist.

Im vorliegenden Text gelten die folgenden Bezeichnungen:
25 "ECAPPA" bedeutet {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpro-
pyl]-L-alanin}.

"NCA" bedeutet ein N-Carboxyanhydrid.

"ECAPPA-NCA" bedeutet das N-Carboxyanhydrid von ECAPPA.

"rac." bedeutet "racemisch".

30 "*rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure" bedeutet ein racemisches Gemisch von *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure.

Es wurde nun gefunden, dass es möglich ist, Trandolapril durch Reaktion von *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure

(d.h. ohne Schutzgruppe) mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} reprodu-

5 zierbar in hoher Ausbeute, ohne störende Nebenreaktionen, herzustellen und anschliessend aus dem Reaktionsgemisch Trandolapril mittels Kristallisation direkt in sehr reiner Form zu gewinnen. Eine chromatographische Diastereomeren-trennung ist nicht nötig. Unter *rac. trans*-Octahydroindol-10 2-carbonsäure ist hier spezifisch ein racemisches Gemisch von (2S, 3aR, 7aS)-Octahydroindol-2-carbonsäure und (2R, 3aS, 7aR)-Octahydroindol-2-carbonsäure zu verstehen.

Analoges gilt jeweils für die beanspruchten substituierten Verbindungen.

15

Die vorliegende Erfindung stellt einen einfachen Weg zur Verfügung, um als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Trandolapril *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure (ohne Verwendung von Schutzgruppen) und ECAPPA-NCA zu ver-

20 wenden, ohne dass eine vorgängige Racemattrennung von *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure notwendig ist. Es ist überraschend, dass Trandolapril direkt aus dem Racemat in derart reiner Form durch Kristallisation gewonnen werden kann. Im weiteren verläuft die erfindungsgemässe Reaktion 25 ohne weitere Racemisierung und erlaubt eine wässrige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, d.h. des in der Pepidkupplung verwendeten ECAPPA-NCA-Reaktionsgemisches, zur Zerstörung von überschüssigen Reagenzien, wie beispielsweise Triphosgen und Nebenprodukten, wie dies im weiteren 30 hierin beschrieben ist.

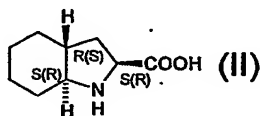
Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Verfügung, das eine Trennung der Diastereomere A1 und B1

(siehe im weiteren Schema 1) durch Kristallisation erlaubt, so dass bis zur Isolation des gewünschten Diastereomers durch Kristallisation keine Zwischenreinigung erforderlich ist. Dabei können die Diastereomere sowohl
5 nach der Salzbildung (z.B. als Hydrochlorid, siehe im weiteren Verfahren 1) oder vorzugsweise ohne zusätzliche Umwandlung in ein Salz (siehe im weiteren Verfahren 2) durch Kristallisation getrennt werden. Bisher wurden für die Trennung entsprechender diastereomerer Verbindungen
10 technisch schwierig anwendbare chromatographische Methoden beschrieben.

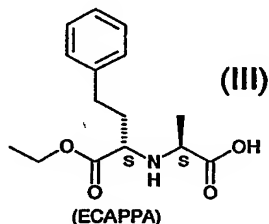
Anschliessend an die Kristallisation des Produktes ist eine schonende Schlämmlung in einem geeigneten Medium, wie
15 z.B. in Aceton/Wasser oder in Aceton ausreichend. Die Ausbeuten der Schlämmungen sind sehr hoch und ergeben das Endprodukt in hoher Reinheit. Insgesamt zeichnet sich das erfindungsgemässe Verfahren durch eine technische einfache und schnelle Durchführbarkeit aus.

20 Im weiteren wurde gefunden, dass spezifisch Trandolapril in zwei verschiedenen polymorphen Formen kristallisiert und dass diese unterschiedlichen Formen auch unterschiedliche Eigenschaften aufweisen, wie beispielsweise unterschiedliche Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten, was bei der Herstellung verschiedener
25 Verabreichungsformen entsprechende Vorteile ergibt.

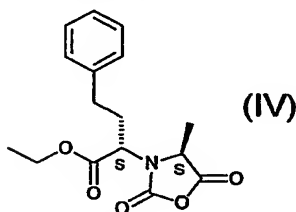
Die erfindungsgemäss zur Verwendung gelangenden Verbindungen entsprechen den folgenden chemischen Formeln:



rac. trans-Octahydroindol-2-carbonsäure
(racemisch = Gemisch aus
(2S, 3aR, 7aS)-Octahydroindol-2-carbonsäure und
(2R, 3aS, 7aR)-Octahydroindol-2-carbonsäure



(ECAPPA)



(ECAPPA-NCA)

5

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S,
3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} isoliert.

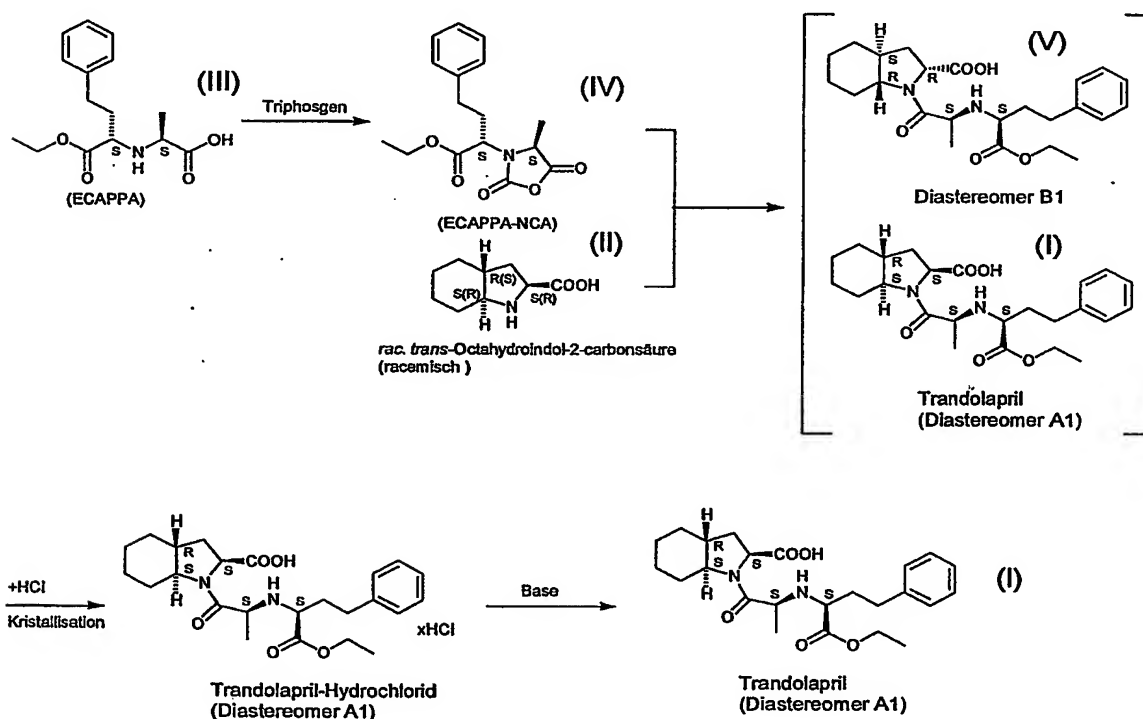
15
20

Vorzugsweise isoliert man die Verbindung mittels Kristallisation. Vorzugsweise stellt man die Verbindung {N-[1-S-

Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octa-hydroindol-2-carbonsäure} (Trandolapril) her.

- 5 Zur Isolierung der Verbindung mittels Kristallisation kann man so vorgehen, dass man das erhaltene Diastereomeren-gemisch in ein geeignetes Salz umwandelt, beispielsweise in das Hydrochlorid, das gewünschte Diastereomersalz kristal-lisiert und anschliessend aus diesem die gewünschte Ver-bindung, z.B. Trandolapril, freisetzt. Dieses Verfahren
- 10 ist hier als Verfahren 1 (dargestellt in Schema 1) be-zeichnet. Die derart gewonnene Verbindung kann anschlies-send in ein geeignetes Salz umgewandelt werden.

Schema 1: Verfahren 1



- 15 Vorzugsweise kristallisiert man das gewünschte Diastereo-mer aus dem Reaktionsgemisch direkt aus, d.h. ohne vorge-hende Salzbildung, so dass man direkt Trandolapril oder ein Derivat dieser Verbindung erhält. Dieses bevorzugte

Verfahren ist hierin als Verfahren 2 bezeichnet. Die
derart hergestellte Verbindung kann anschliessend in ein

geeignetes Salz umgewandelt werden. Die als Verfahren 2
bezeichnete Herstellung folgt dem Schema 1, jedoch wird

5 die als Diastereomer A1 bezeichnete Verbindung ohne Salz-
bildung direkt kristallisiert.

Gegebenenfalls substituierte *trans*-Octahydroindol-2-car-
bonsäure und deren racemische Gemische sind an sich be-

10 kann. Bevorzugt wird die unsubstituierte Carbonsäure und
deren racemische Gemische verwendet. Ebenso ist die Her-
stellung des N-Carboxyanhydrids von {N-[1-(S)-Ethoxycarbo-
nyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, bekannt.

15 Unter der Herstellung von gegebenenfalls substituierten
[N-(1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-
octahydroindol-2-carbonsäure]-Verbindungen sind vorzugs-
weise solche Verbindungen zu verstehen, in welchen "Carb-
alkoxy" (identisch mit "Alkoxycarbonyl") Carbethoxy, Carb-
20 propoxy und Carbbutoxy, vorzugsweise Carbethoxy bedeutet,
und der 3-Phenylpropylrest gegebenenfalls am Phenyl durch
Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, vorzugsweise in ortho-
oder para-Stellung substituiert ist. Vorzugsweise ist der
3-Phenylpropylrest unsubstituiert.

25

Pharmazeutisch annehmbare Salze dieser gegebenenfalls
substituierten {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-
alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sind
insbesondere diejenigen mit Salzsäure, Oxalsäure, Wein-
30 säure, Methylsulfonsäure (Mesylat), Benzolsulfonsäure
(Besylat), sowie die weiteren in der Literatur beschrie-
benen Salze.

Gegebenenfalls substituierte *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure und deren racemische Gemische, sowie die Herstellung von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, sind an sich bekannt. Die Herstellung des N-Carboxyanhydrids (NCA) von ECAPPA ist ebenfalls bekannt.

ECAPPA-NCA stellt man beispielsweise her, indem man ECAPPA mit einer Carbonylverbindung, welche geeignete Abgangsgruppen enthält, wie Carbonyldiimidazol, Trichlormethylchlorformat, Phosgen, Diphosgen oder Triphosgen, vorzugsweise mit Triphosgen, umgesetzt.

Das erfindungsgemässe Verfahren beginnt mit der Herstellung des N-Carboxyanhydrids in einem inerten organischen Lösungsmittel bei etwa 0-40°C. Dabei erhitzt man {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in Methylenchlorid oder einem andern geeigneten Lösungsmittel, in Gegenwart einer Carbonylverbindung, welche geeignete Abgangsgruppen enthält, vorzugsweise Triphosgen, wobei sich das NCA bildet. Das Lösungsmittel sowie die nicht reagierte Carbonylverbindung werden anschliessend vorzugsweise entfernt. Das verbleibende Produkt kann dann mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure zu dem Diastereomeren-gemisch (A1 und B1, siehe Schema 1) umgesetzt werden. Anschliessend kann das gewünschte Diastereomer A1, vorzugsweise Trandolapril, als Salz z.B. als Hydrochlorid, vorzugsweise ohne Umwandlung in ein Salz, aus dem Gemisch auskristallisiert werden.

Die Umsetzung des NCA's von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure zu dem Diastereomeren-gemisch A1 und B1 erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von etwa -20°C

bis Raumtemperatur, vorzugsweise im Bereich von etwa -20°C bis 0°C, wobei vorzugsweise das NCA von {N-[1-(S)-Alkoxy-

carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} einer Suspension von

rac. trans-Octahydroindol-2-carbonsäure in einem gemischt-

5 wässerigen Lösungsmittelsystem zugegeben wird. Das molare Verhältnis des NCA's, vorzugsweise von ECAPPA-NCA, zu *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure liegt vorzugsweise im Bereich von 1:1 bis 1:1.6, vorzugsweise bei etwa 1:1.3.

Dabei wird der Säurewert (pH) während der Reaktion vor-

10 zugsweise im basischen Bereich, vorzugsweise im Bereich von pH 9 bis pH 10, gehalten, was durch die gleichzeitige Zugabe einer anorganischen oder organischen basisch reagierenden Verbindung erreicht wird.

15 Solche anorganische oder organische basisch reagierende Verbindungen sind beispielsweise Alkalihydroxide, Alkalicarbonat oder Alkalibicarbonat, vorzugsweise von Natrium oder Kalium, oder sekundäre oder tertiäre Amine, wie beispielsweise Dialkylamine wie Dimethylamin, Diethylamin,

20 Trialkylamine wie Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin oder Tributylamin. Auch beispielsweise Pyridin oder quaternäre Ammoniumhydroxide können verwendet werden.

Gemischtwässrige Lösungsmittelsysteme sind vorzugsweise

25 Gemische von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Aceton, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Bevorzugt ist Aceton.

Nach beendigter Reaktion wird das organische Lösungsmittel

30 abdestilliert, wobei man zunächst eine wässrige Lösung erhält, die anschliessend mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem organische Ester, wie z.B. Essigsäuremethylester,

SECRET

Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester, aufgenommen wird. Dabei werden vorerst die wässrige und die organische Phase mit einer Säure, z.B. durch Einstellen der wässrigen Phase mit einer anorganischen Säure auf einen Säurewert (pH) im Bereich von pH = 4.5-6.0 und anschliessendes Schütteln beider Phasen, auf diesen Säurewert gebracht, wobei dann von der wässrigen Phase abgetrennt und die organische Phase eingeeengt wird. Diese organische Phase enthält nun das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit Diastereomer B1, wie dies in Schema 1 gezeigt ist. Die selektive Kristallisation des erhaltenen Produkts, vorzugsweise Trandolapril, aus der organischen Phase kann nun vorgenommen werden.

Die selektive Kristallisation wird vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von -5°C bis +30°C durchgeführt. Nachdem die organische Phase das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit dem Diastereomer B1 in der Regel im Verhältnis von etwa 1:1 enthält, ist es nötig, das Diastereomer A1 vom Diastereomer B1 zu trennen. Dies kann überraschenderweise durch Kristallisation geschehen.

Es wurde gefunden, dass bei der Kristallisation von Trandolapril sowohl als Hydrochlorid (gemäss Verfahren 1) als auch als freie Verbindung (gemäss Verfahren 2) der Wassergehalt des Lösungsmittels eine entscheidende Rolle spielt. So wird beim Verfahren 1 ein Wassergehalt des organischen Lösungsmittels von vorzugsweise im Bereich von 2-4 Gew.-%, vorzugsweise von 2.5-3.5 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 3 Gew.-% verwendet. Dabei kristallisiert das gewünschte Diastereomer A1 in hoher Reinheit aus,

2035.03

während das Diastereomer B1 weitgehend in Lösung zurück bleibt. Bei niedrigeren Wassergehalten erfolgt eine schlechte oder gar keine Trennung. Bei höheren Wassergehalten ist mit Ausbeuteverlusten zu rechnen.

5

Beim Verfahren 2 wird ein Wassergehalt des organischen Lösungsmittels von vorzugsweise im Bereich von 0.05-4.0 Gew.-%, vorzugsweise von 1.5-3.0 Gew.-%, verwendet. Dabei kristallisiert das gewünschte Diastereomer A1 in überraschend hoher Reinheit aus, während das Diastereomer B1 weitgehend in Lösung zurück bleibt. Bei höheren Wassergehalten ist mit Ausbeuteverlusten zu rechnen, welche aber nicht kritisch sind.

10

15 Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise einen organischen Ester, wie z.B. Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester.

20

Nach dieser Kristallisation erhält man in der Regel das Diastereomer A1 in einer Reinheit im Bereich von 88.0 Gew.-% bis 98 Gew.-%, wobei die verbleibenden 2-12 Gew.-% überwiegend aus ECAPPA sowie dem Diastereomer B1 bestehen. Eine weitere Reinigung des durch Kristallisation erhaltenen Produkts kann durch Umkristallisation oder vorzugsweise durch Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch eines solchen Lösungsmittels mit Wasser erfolgen. Bevorzugte Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische sind: Aceton/Wasser, Aceton, Aceton/MTBE (Methyl-tert.-butylether), Ethylacetat und Ethylacetat/-MTBE. Dabei werden Reinheiten der Diastereomer A1 mit Aceton/Wasser bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur von praktisch 100% erhalten.

25

30

203803

- Gemäss Verfahren 1 wird zur Isolierung von Diastereomer A1 das Diastereomerengemisch zuerst in ein geeignetes Salz umgewandelt und anschliessend der Kristallisation unterworfen. Geeignete Salze für diesen Zweck sind beispielsweise das Hydrochlorid, Sulfat, Phosphat, sowie andere an sich bekannte Salze. Vorzugsweise verwendet man das Hydrochlorid. Dabei werden vorerst die wässrige und die organische Phase mit einer Säure, z.B. durch Einstellen der wässrigen Phase mit einer anorganischen Säure auf einen Säurewert (pH) im Bereich von pH = 4.5-6.0 und anschliessendes Schütteln beider Phasen, auf diesen Säurewert gebracht, wobei dann von der wässrigen Phase abgetrennt wird. Die organische Phase, vorzugsweise Ethylacetat, enthält nun das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit Diastereomer B1. Für die Herstellung des Hydrochlorids leitet man bei 0-20°C HCl-Gas in die organische Phase, worauf sich das Hydrochlorid bildet. Nach Eindampfen der organischen Phase erhält man ein öliges Rohprodukt, das in einem der erwähnten Lösungsmittel, wie Aceton mit dem beschriebenen Wassergehalt, aufgenommen und kristallisiert wird. So wird z.B. Trandolapril-Hydrochlorid aus Aceton/ MTBE (Methyl-tert.-Butylether) kristallisiert.
- Die Freisetzung von Trandolapril aus dem Hydrochlorid erfolgt vorzugsweise in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel (z.B. Aceton), wobei durch Zugabe einer Base ein pH = 4.0-6.0 eingestellt wird. Als Base verwendet man vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat. Während der Zugabe der Base bei 0-25°C kann die Kristallisation des Produktes bereits einsetzen. Eine weitere Reinigung des Endprodukts (Trandolapril) kann durch eine Umkristallisation oder vorzugsweise durch eine

Schlammung in einem organischen Lösungsmittel ev. im Gemisch mit Wasser erfolgen.

5 Neben dem vorgehend beschriebenen Verfahren betrifft die vorliegende Erfindung auch zwei neuen kristalline Formen von Trandolapril. Es wurde gefunden, dass bei der Kristallisation von Trandolapril zwei unterschiedliche kristalline Formen, hierin als Form A und Form B bezeichnet, erhalten werden können.

10

Die kristalline Form A ist durch die folgenden IR- und XRD-Daten charakterisiert (Tabellen 1 und 2) sowie durch die ORTEP-Darstellung der entsprechenden Kristallstrukturanalyse (Abbildung 1 und Tabelle 3).

15

Tabelle 1. IR-Absorptionsbanden der polymorphen Form A von Trandolapril

Wellenlänge (cm ⁻¹)		
3446(m)	1497(m)	1247(m)
3280(m)	1474(sh)	1236(m)
3063(w)	1457(s)	1207(sh)
3028(w)	1434(s)	1194(s)
2994(sh)	1397(m)	1174(sh)
2973(w)	1367(s)	1109 (sh)
2943(m)	1356(sh)	1102 (m)
2881(w)	1340 (w)	1064 (m)
2849(w)	1338 (w)	1024 (m)
1736(s)	1319 (m)	936 (m)
1705(sh)	1311 (m)	795 (m)
1655(s)	1299 (w)	737(m)
1601(w)	1281 (m)	699(m)

20

Tabelle 2. XRD-Daten der polymorphen Form A von Trandolapril

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
7.34	12.07	31
8.88	9.99	8
10.66	8.33	1
11.66	7.63	3
12.3	7.24	20
12.54	7.1	6
12.88	6.92	12
14.58	6.12	18
15.66	5.71	19
16.44	5.45	18
17	5.27	100
17.82	5.04	12
18.2	4.94	11
18.64	4.82	43
19.76	4.56	10
21.08	4.29	30
21.36	4.23	37
21.52	4.2	38
22.1	4.1	25
22.9	3.96	18
23.14	3.92	8
23.54	3.86	7
24.28	3.75	25
25.08	3.64	18
25.94	3.52	18
26.68	3.43	20
27.78	3.31	20
29.38	3.14	18

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

Abbildung 1. Kristallstruktur von Trandolapril (Stereo-ORTEP-Darstellung)

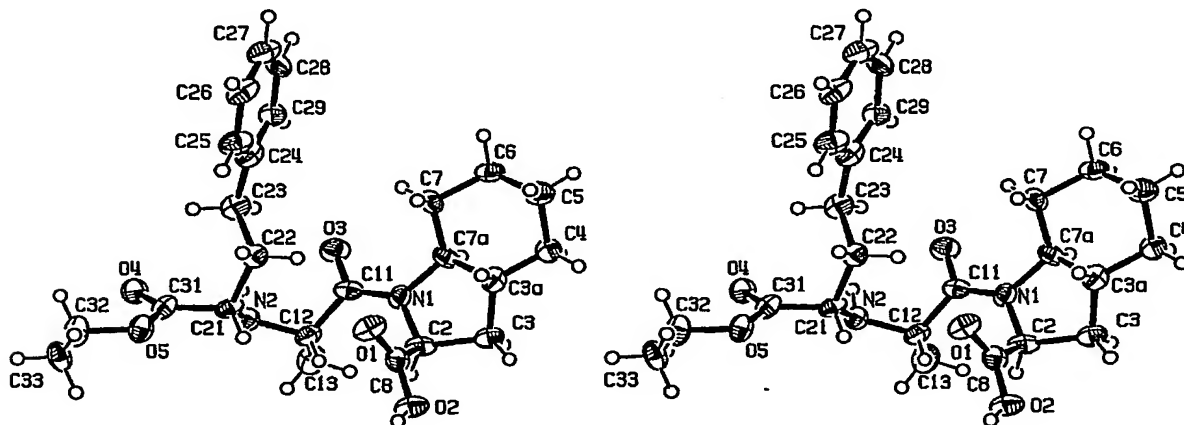


Tabelle 3. Kristalldaten und Strukturparameter von Trandolapril

Identification code	trando
Empirical formula	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₅
Formula weight	430.53
Temperature	160(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 7.6078(11) Å α = 90 deg. <i>b</i> = 15.1017(13) Å β = 90 deg. <i>c</i> = 20.131(3) Å γ = 90 deg.
Volume	2312.8(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.236 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	928
Crystal size	ca. 0.3 x 0.05 x 0.02 mm
Theta range for data collection	2.70 to 24.85 deg.
Limiting indices	0 ≤ <i>h</i> ≤ 8, 0 ≤ <i>k</i> ≤ 17, 0 ≤ <i>l</i> ≤ 22
Reflections collected / unique	1829 / 1829 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 24.85	79.90%
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	1829 / 0 / 283
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.845
Final R indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0733, wR2 = 0.1796
R indices (all data)	R1 = 0.1469, wR2 = 0.2405
Absolute structure parameter	-2(5)
Largest diff. peak and hole	0.218 and -0.241 e.Å ⁻³

Die zweite kristalline Form (Form B) von Trandolapril ist durch folgenden IR- und XRD-Daten charakterisiert

5 (Tabellen 4 und 5):

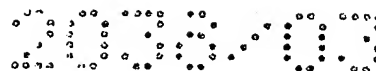


Tabelle 4. IR-Absorptionsbanden der polymorphen Form B von Trandolapril

Wellenlänge (cm ⁻¹)		
3362(m)	1497(m)	1186(s)
3300(sh)	1455(s)	1166(s)
3004(w)	1444(sh)	1128 (m)
2964(m)	1435(sh)	1093 (m)
2922(m)	1377(m)	1054 (m)
2887(m)	1362(m)	1028 (m)
2862(m)	1345(m)	979 (w)
2847(sh)	1297 (m)	942 (w)
2492(m)	1288 (m)	879 (w)
1954(m)	1281 (sh)	853 (w)
1740(s)	1238 (sh)	826 (m)
1721(sh)	1228 (s)	741(m)
1615(s)	1206 (m)	701(m)

Tabelle 5. XRD-Daten der polymorphen Form B von Trandolapril

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
7.76	11.42	100
9.12	9.73	5
11.12	7.99	30
12.58	7.08	16
13.8	6.46	3
14.9	6.00	25
15.5	5.77	17
15.86	5.64	9
17.44	5.14	30
17.72	5.07	12
18.8	4.78	53
19.94	4.52	28
22.12	4.09	9
23.28	3.90	69
24.18	3.76	11
24.94	3.66	11
25.32	3.61	11
26.56	3.45	8
27.16	3.38	15
28.14	3.27	9
29.02	3.18	20
31.26	2.97	21
32.2	2.89	8

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

- 5 Die stabile kristalline Form A lässt sich durch Kristallisation von Trandolapril aus einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch organischer Lösungsmittel (z.B. Aceton/Cyclohexan) herstellen, wobei das Lösungsmittel

einen Wassergehalt von vorzugsweise höchstens 0.2 Gew.-% (<0.2 Gew.-%) aufweisen soll. In diesem Sinne ist die polymorphe Form A als die wasserfreie Form zu bezeichnen.

- 5 Die stabile polymorphe Form A kann aus der weniger stabilen Form B durch Schlämmung in Aceton gewonnen werden.

Die kristalline Form B kann insbesondere durch Kristallisation des Trandolaprilis aus Wasser oder gemischtwässrigen Systemen bei 0-25°C erhalten werden. Auf diese Weise lässt sich die polymorphe Form B gezielt durch Kristallisation von Trandolapril aus Methanol/Wasser- oder Aceton/Wasser-Gemischen bei 0-25°C herstellen, wobei die Form B einen Wassergehalt im Bereich von 4-4.4 Gew.-% aufweist und als Monohydrat bezeichnet werden kann.

Die beiden Formen A und B können erfindungsgemäss als therapeutische Wirkstoffe verwendet und zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Trägermaterial zu einem Medikament verarbeitet werden. Dieses Medikament kann zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten verwendet werden, im Speziellen zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz. Geeignete pharmazeutische Trägermaterialien zur Herstellung von Medikamenten sind dem Fachmann bekannt.

Die folgenden Beispiele für die Herstellung von Trandolapril und der polymorphen Formen A und B von Trandolapril illustrieren die vorliegende Erfindung ohne ihren Umfang und ihre Anwendung einzuschränken.

Die XRD-Spektren wurden auf einem Philips ADP1700 Pulverdiffraktometer gemessen bei einer Cu-Bestrahlung von $K_{\alpha 1} = 0.15406$ nm und $K_{\alpha 2} = 0.15444$ und einer Spannung von 40 kV.

5 Beispiel 1 (Herstellung von Trandolapril nach Verfahren 1)

a. Herstellung von ECAPPA-NCA:

61.45 g ECAPPA werden bei 20-30°C in 580 g Methylenchlorid gelöst und bei dieser Innentemperatur mit einer Lösung aus
10 62.32 g Triphosgen in 212 g Methylenchlorid versetzt.
Anschliessend wird das Gemisch 14-16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch im Vakuum (600 bis < 50 mbar) eingeeengt und das resultierende gelbe viskose Öl bei 10-20°C in 126.8 g
15 Aceton aufgenommen. Die Lösung wird auf 0-5°C gekühlt und in eine Suspension aus 33.6 g Natriumhydrogencarbonat in 82 g Wasser bei 0-8°C getropft. Nach vollständiger Zugabe wird die zweiphasige NCA-Suspension bei 0-5°C für 30-90 Minuten gerührt.

20

b. Kupplung des ECAPPA-NCA mit *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure:

Eine Suspension aus 33.85 g *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure in 140 g Aceton und 216 g Wasser wird auf 0-
25 5°C gekühlt und mit 1.5 g Triethylamin versetzt (pH = 10.6). Zu dieser Suspension wird bei 0-10°C die vorgehend unter a. hergestellte ECAPPA-NCA-Suspension zugetropft, wobei durch gleichzeitige Zugabe von insgesamt 49.4 g Triethylamin der pH im Bereich 9.0-10.0 gehalten wird. Das
30 Reaktionsgemisch wird anschliessend noch 1 Stunde bei 0-5°C und 1 Stunde bei 20-25°C gerührt, danach filtriert und der Filterkuchen mit 40 g Aceton gewaschen. Aus dem

Filtrat wird das Aceton bei 200 mbar nahezu vollständig entfernt.

c. Herstellung von Trandolapril-Hydrochlorid und Trennung
5 der Diastereomere:

Das eingeeengte Filtrat aus Abschnitt b. wird bei 20-25°C
in 600 g Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer
Lösung aus 20.3 g konzentrierter Salzsäure in 20.3 g
Wasser bei 15-20°C auf einen pH = 5.0-5.5 eingestellt. Die
10 organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat
getrocknet und auf 0-5°C gekühlt. In diese Lösung wird
insgesamt 29.17 g HCl-Gas langsam eingeleitet. Danach wird
das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das resultierende
klare Öl in 320 g Aceton aufgenommen und die Lösung auf
15 55°C erhitzt. In die heiße Lösung werden 640 g MTBE und
anschliessend wenig Trandolapril-Hydrochlorid (zum An-
impfen) gegeben. Dabei entsteht eine Suspension, die 10
Minuten bei 55°C, 90 Minuten bei 20-25°C und 60 Minuten
bei 0-5°C gerührt wird. Die Suspension wird abgesaugt und
20 der Feststoff im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 30.01 g
Trandolapril-Hydrochlorid).

d. Freisetzung des Trandolaprils aus dem Hydrochlorid:

Zu einer Lösung aus 30.01 g Trandolapril-Hydrochlorid in
25 240 g Wasser und 60 g Aceton wird bei 20-25°C eine Lösung
aus 4.72 g Natriumhydrogencarbonat in 89.05 g Wasser
gegeben. Der pH-Wert der Lösung beträgt dann ca. 4.5. Die
dabei entstehende Suspension wird 1 Stunde bei 20-25°C
anschliessend 1 Stunde bei 0-5°C gerührt und danach
30 filtrierte. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen und im
Vakuum getrocknet (Ausbeute: 23.04 g).

2038.03

e. Reinigung des Trandolaprils:

23.04 g Trandolapril werden in 147 g Aceton zunächst 20 Minuten bei 20-25°C, danach 1 Stunde bei 0-5°C gerührt.

Nach der Filtration wird der Feststoff mit Aceton

- 5 gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 21.93 g; HPLC-Reinheit: $\geq 99.9\%$).

Beispiel 2 (Herstellung von Trandolapril nach Verfahren 2)

10 a. Herstellung von ECAPPA-NCA:

30.73 g ECAPPA werden bei 20-30°C in 264 g Methylenchlorid gelöst und bei dieser Innentemperatur mit einer Lösung aus 31.16 g Triphosgen in 132 g Methylenchlorid versetzt. Anschließend wird das Gemisch 14-16 Stunden unter Rückfluss

- 15 erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch im Vakuum (600 bis 100 mbar) eingeeengt und das resultierende gelbe viskose Öl bei 10-20°C in 64 g Aceton aufgenommen. Die Lösung wird auf 0-5°C gekühlt und in eine Suspension aus 16.8 g Natriumhydrogencarbonat in 41 g Wasser bei 0-
20 10°C getropft. Nach vollständiger Zugabe wird die zweiphasige NCA-Suspension bei 0-5°C für 30-90 Minuten gerührt.

25 b. Kupplung des ECAPPA-NCA mit *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure:

- Eine Suspension aus 16.92 g *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure in 56 g Aceton und 86 g Wasser wird bei 20-25°C gerührt und mit 0.5 g Triethylamin versetzt (pH = 9.65). Zu dieser Suspension wird bei 20-25°C die unter a.
30 hergestellte (0-5°C kalte) ECAPPA-NCA-Suspension zuge-
tropft, wobei durch gleichzeitige Zugabe von insgesamt 28.16 g Triethylamin der pH im Bereich 9.0-9.7 gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend noch 2 Stun-

200803

den bei 20-25°C gerührt, danach filtriert und der Filterkuchen mit 20 g Aceton gewaschen. Aus dem Filtrat wird das Aceton bei 200-100 mbar nahezu vollständig entfernt.

5 c. Trennung der Diastereomere und Isolierung von Trandolapril:

Das eingegangte Filtrat aus Abschnitt b. wird bei 20-25°C in 240 g Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer Lösung aus 10.15 g konzentrierter Salzsäure in 10.5 g

- 10 Wasser bei 20-25°C auf einen pH = 5.0-5.5 eingestellt. Nach der Phasentrennung wird aus der organischen Phase 50-70 g Essigsäureethylester bei 120-160 mbar abdestilliert. Anschliessend wird die organische Phase mit wenig Trandolapril angeimpft und auf 0-5°C gekühlt. Die Suspension wird
- 15 2-3 Stunden bei 0-5°C gerührt, filtriert und der Feststoff mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum werden 17.23 g Feststoff erhalten.

d. Erste Reinigung des Trandolaprils in Wasser/Aceton:

- 20 17.23 g Trandolapril-Rohprodukt aus Abschnitt c. werden in 80 g Wasser und 63.3 g Aceton zunächst 1 Stunde bei 20-25°C, danach 1 Stunde bei 0-5°C gerührt. Nach der Filtration wird der Feststoff mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 13.97 g; HPLC-Reinheit: 99.9%).

25

e. Zweite Reinigung des Trandolaprils in Aceton:

- 13.97 g Trandolapril aus Abschnitt d. werden in 81.3 g Aceton zunächst 20 Minuten bei 20-25°C, danach 1-1.5 Stunden bei 0-5°C gerührt. Nach der Filtration wird der
- 30 Feststoff mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 13.51 g; HPLC-Reinheit: >99.9%).

Beispiel 3 (Herstellung der polymorphen Form A von Trandolapril)

Eine Lösung aus 1.00 g Trandolapril in 60 ml Aceton wird bei 0-5°C zu 180 ml Cyclohexan gegeben. Nach einsetzender Kristallisation wird die Suspension noch 1 Stunde bei 0-5°C gerührt und anschliessend filtriert. Das Feuchtprodukt wird im Vakuum bei 35°C getrocknet. Man erhält die Form A in einer Ausbeute von 0.65 g).

10 Beispiel 4: (Herstellung der polymorphen Form A von Trandolapril)

Die polymorphe Form B von Trandolapril wird, wie in Beispiel 1, Abschnitt e) und in Beispiel 2, Abschnitt e) beschrieben, in Aceton aufgeschlämmt, wobei sich die Form B vollständig in die polymorphe Form A umwandelt.

Beispiel 5 (Herstellung der polymorphen Form B von Trandolapril)

1.00 g Trandolapril wird in 8 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird anschliessend bei 0-5°C zu 40 ml Wasser gegeben, das wenig Trandolapril der Form B enthält. Nach einsetzender Kristallisation wird die Suspension bei 0-5°C 2-3 Stunden gerührt und anschliessend filtriert. Das Produkt wird bei 40°C während 12 Stunden im Vakuum getrocknet. Man erhält Trandolapril in der polymorphen Form B (Ausbeute: 0.93 g).

Beispiel 6 (Herstellung der polymorphen Form B von Trandolapril)

30 Eine Lösung aus 1.00 g Trandolapril in 60 ml Aceton wird bei 0-5°C in 300 ml Wasser gegeben, das zuvor mit wenig Trandolapril der Form B versetzt wurde. Die Lösung wird bei dieser Innentemperatur bis zur einsetzenden Kristalli-

200803

sation gerührt (5-6 Stunden) und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die Suspension wird danach filtriert und der

Feststoff bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält Trandolapril in der polymorphen Form B in einer Ausbeute

5 von 0.29 g.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxy-carbonyl-3-phenyl-propyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} isoliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung mittels Kristallisation isoliert.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung {N-[1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} (Trandolapril) herstellt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man das erhaltene Diastereomergemisch in ein geeignetes Salz umwandelt, vorzugsweise das Hydrochlorid, Sulfat oder Phosphat, vorzugsweise in das Hydrochlorid, das gewünschte Diastereomersalz kristallisiert und anschliessend aus diesem die gewünschte Verbindung, vorzugsweise, z.B. Trandolapril, freisetzt und die derart gewonnene Verbindung gegebenenfalls anschliessend in ein geeignetes Salz umwandelt.

20

25

indol-2-carbonsäure in einem gemischtwässrigen Lösungsmittelsystem zugegeben wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass
5 das molare Verhältnis des NCA's zu *rac. trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure, im Bereich von 1:1 bis 1:1.6, vorzugsweise bei etwa 1:1.3, liegt, und der Säurewert (pH) während der Reaktion im basischen Bereich, vorzugsweise im Bereich von pH 9 bis pH 10, gehalten wird.

10

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als gemischtwässriges Lösungsmittelsystem Gemische von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Dioxan oder Tetra-
15 hydrofuran, vorzugsweise Aceton, verwendet wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kristallisation bei einer Temperatur im Bereich von -5°C bis +30°C durchführt, wobei
20 bei der Kristallisation des Salzes der Wassergehalt des organischen Lösungsmittels im Bereich von 2-4 Gew.-%, vorzugsweise von 2.5-3.5 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 3 Gew.-% liegt und bei der Kristallisation des Diastereomers A1 der Wassergehalt des organischen Lösungsmittels im
25 Bereich von 0.05-4.0 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 1.5-3.0 Gew.-%, liegt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel einen organischen
30 Ester, vorzugsweise Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester, verwendet.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man das durch Kristallisation

erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder durch Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel oder in

5 einem Gemisch eines solchen Lösungsmittels mit Wasser, vorzugsweise in Aceton/Wasser, Aceton, Aceton/MTBE, Ethylacetat oder Ethylacetat/MTBE, reinigt.

14. Kristalline polymorphe im wesentlichen wasserfreie

10 Form A von Trandolapril gekennzeichnet durch die in Tabelle 2 aufgeführten XRD-Daten.

15. Kristalline polymorphe wasserhaltige Form B von Trandolapril gekennzeichnet durch die in Tabelle 5 aufgeführten

15 XRD-Daten und dadurch, dass diese Form B einen Wassergehalt im Bereich von 4-4.4 Gew.-% aufweist.

16. Verfahren zur Herstellung der polymorphen Form A nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man Trandolapril aus einem organischen Lösungsmittel oder einem

20 Gemisch organischer Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton/-Cyclohexan, kristallisiert.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,

25 dass das Lösungsmittel einen Wassergehalt von höchstens 0.2 Gew.-% (<0.2 Gew.-%) aufweist.

18. Verfahren zur Herstellung der polymorphen Form B nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass man Trandolapril aus Wasser oder gemischtwässrigen Systemen bei

30 0-25°C, vorzugsweise aus Methanol/Wasser- oder Aceton/Wasser-Gemischen bei 0-25°C, kristallisiert.

ANMERKUNGEN

19. Verwendung der Form A nach Anspruch 14 und der Form B nach Anspruch 15 als therapeutische Wirkstoffe, vorzugsweise zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung von Bluthochdruck und
- 5 Herzinsuffizienz.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.